

Małgorzata Zienowicz¹, Aleksandra Wiśłowska¹,
Danuta Turzyńska², Adam Płaźnik^{1,2}

Enancjomery i ich rola w psychofarmakologii na przykładzie escitalopramu

*Enantiomers and their role in psychopharmacology
with special emphasis on escitalopram*

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

² Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W artykule omówiono znaczenie zjawiska chiralności we współczesnej farmakologii. Opisano odmienności dotyczące farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i profilu działań niepożądanych poszczególnych enancjomerów przykładowych leków, z uwzględnieniem preparatów stosowanych w psychofarmakologii, na przykładzie escitalopramu (enancjomer S citalopramu). Escitalopram, najbardziej selektywny spośród dostępnych obecnie SSRI, został zarejestrowany w 2001 r. do leczenia depresji i lęku napadowego. W pracy opisano mechanizm działania związku oraz jego profil farmakokinetyczny. Przedstawiono również wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych, wskazujących na działanie przeciwdepresyjne escitalopramu.

Summary

The article discusses the role of chiral drugs in the modern pharmacology. We describe differences in the receptor affinity, the pharmacokinetics, the efficacy and adverse effects between single enantiomers of exemplary drugs with special emphasis put on drugs used in psychopharmacology e.g. escitalopram, S-enantiomer of citalopram. Escitalopram, the most selective serotonin reuptake inhibitor on the market, was introduced to the clinic for the treatment of depression and panic disorder in 2001. The article explains the mechanism of action and pharmacokinetic profile of escitalopram in detail. Moreover, we present the data from preclinical and clinical studies indicating the antidepressant potential and efficacy of escitalopram.

Słowa kluczowe: Chiralność, enancjomery, SSRI, escitalopram, R-citalopram, depresja, lęk

Key words: Chirality, enantiomers, SSRI, escitalopram, R-citalopram, depression, anxiety

Słownik pojęć stereochemicznych:

- Chiralność – niezgodność budowy przestrzennej obiektu z jego lustrzanym odbiciem (np. lewa i prawa ręka). Jedną z przyczyn chiralności cząsteczek związków chemicznych jest obecność tzw. centrum chiralności, które stanowi atom asymetryczny.
- Atom asymetryczny – atom węgla, z którym związane są cztery różne atomy lub grupy atomów.
- Stereoizomery – związki, które mają taki sam wzór sumaryczny i identyczną konstytucję (sposób połączenia atomów), lecz różnią się rozmieszczeniem przestrzennym atomów.

- Enancjomery – stereoizomery będące swymi lustrzanymi odbiciami. W zależności od konfiguracji atomu węgla izomery oznacza się literami R (łac. *rectus*) lub S (łac. *sinister*). W zależności od kierunku skręcania światła spolaryzowanego dzieli się je na lewoskrętne, oznaczone symbolem (–), oraz prawoskrętne, oznaczone (+).
- Stereoselektywność – preferencja jednego stereoizomeru względem drugiego w procesach fizjologicznych.
- Mieszanina racemiczna – równocząsteczkowa mieszanina postaci lewo- i prawoskrętnej.

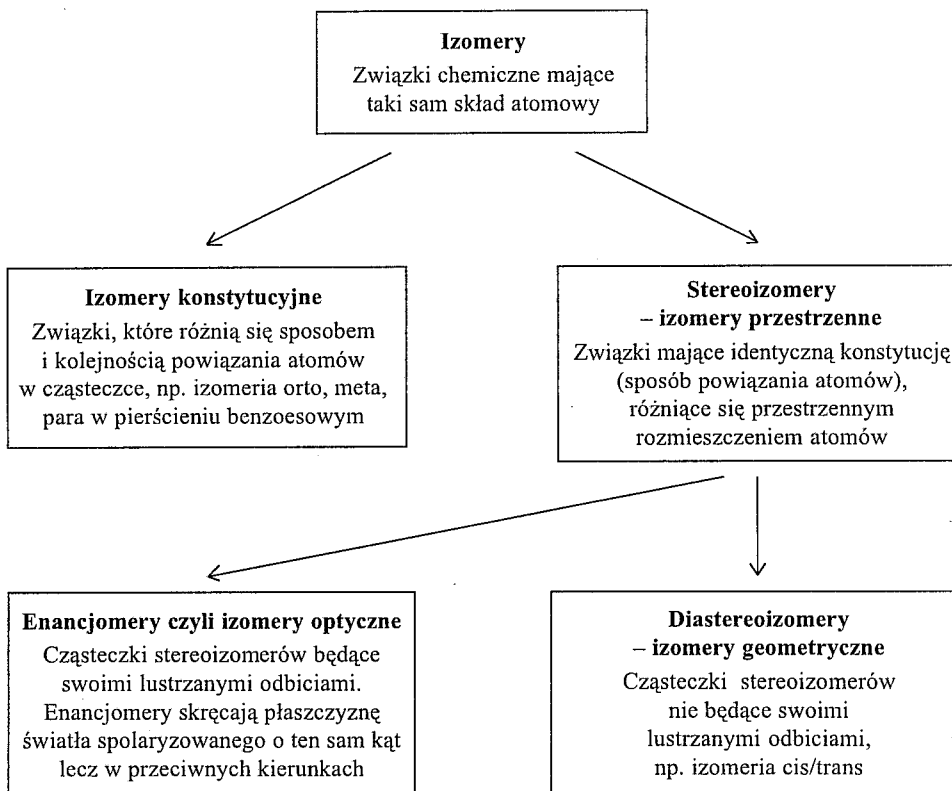
Objaśnienie skrótów stosowanych w tekście:

CYP3A, CYP2C19,	
CYP2D6	– poszczególne izoenzymy cytochromu P-450
DA	– dopamina
D ₁ , D ₂	– poszczególne podtypy receptorów dopaminowych
5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} ,	
5-HT ₃	– poszczególne podtypy receptora serotoninowego
IMAO	– inhibitory monoaminooksygenazy
NA	– noradrenalina
NRI	– inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny
S-DCT	– S-demetylocitalopram
S-DDCT	– S-didemetylocitalopram
SNRI	– inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SSRI	– selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

1. Wprowadzenie

Wzór sumaryczny niewiele mówi o budowie związku. Cząsteczki mające taki sam skład atomowy (izomery) mogą się różnić sposobem i kolejnością powiązania atomów (izomeria konstytucyjna) lub rozmieszczeniem atomów w przestrzeni (stereoizomeria). Na rysunku 1 przedstawiono różne typy izomerii. Szczególną postacią stereoizomerii jest izomeria optyczna, która jest następstwem zjawiska chiralności.

Chiralność, czyli własność geometryczna obiektów polegająca na niepokrywaniu się przedmiotu z własnym lustrzanym odbiciem jest jedną z podstawowych cech świata ożywionego (Agranat et al. 2002, Baumann et al. 2002). Związkami chiralnymi są proste związki organiczne, takie jak: aminokwasy, węglowodany, kwasy rybonukleinowe, a także związki złożone: białka, cukry złożone, kwasy nukleinowe, tłuszcze i steroidy. Podobnie, podstawowe procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie cechuje wysoka stereoselektywność (preferencja jednego stereoizomeru względem drugiego). Przejawia się ona odmiennymi interakcjami egzogennych i endogennych enancjomerów z receptorami, enzymami i kanałami jonowymi będącymi również strukturami chiralnymi (Agranat et al 2002). Przykładem stereoselektywności dotyczącej wiązania liganda z receptorem jest reakcja organizmu na ketony i terpeny roślinne: karwon (C₁₀H₁₄O) i limonen (C₁₀H₁₆). I tak, forma prawoskrętna karwonu (R-carvone) odpowiada za aromat mięty pieprzowej, podczas gdy forma lewoskrętna substancji jest obecna w kminku. Z kolei, limonen R nadaje charakterystyczny aromat owocom pomarańczy, limonen S natomiast owocom cytryny.



Zmodyfikowano wg Baumann et al. 2002

Rys. 1. Klasyfikacja izomerów

2. Rola enancjomerów w farmakologii

Dziedziną nauki, w której rośnie zainteresowanie zjawiskiem chiralności, a także zrozumienie jej praktycznego znaczenia jest farmakologia. Wiadomo bowiem, iż enancjomery mogą w zasadniczy sposób różnić się między sobą pod względem właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, skuteczności czy profilu działań niepożądanych (Baumann et al. 2002).

Na przykład biotransformacja ifosfamidu (chiralny cytostatyk będący pochodną cyklofosfamidu) jest procesem stereoselektywnym. Wyniki badań klinicznych sugerują, że za działanie toksyczne odpowiedzialny jest metabolit enancjomeru S leku, powstały w wyniku N-dechloroetylacji (Wainer and Granvil 1993). Z kolei, działania niepożądane ketaminy (dożylny środek anestetyczny) w postaci halucynacji, utrzymujących się do kilkunastu godzin po zabiegu są przypisywane toksycznemu działaniu R-enancjomeru (Baumann et al. 2002). Esomeprazol (enancjomer S omeprazolu, inhibitora pompy protonowej) natomiast wydaje się być bardziej skuteczny w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku od mieszaniny

racemicznej (Agranat et al. 2002). Przykład esomeprazolu ilustruje kierunek rozwoju farmakologii i farmakoterapii, polegający na przechodzeniu od form racemicznych do enancjomerów (z ang. *chiral switch*).

Wiele danych z badań klinicznych i przedklinicznych przemawia za tym, że zastępowanie mieszanin racemicznych enancjomerami pozwoli na stosowanie niższych dawek leków, zwiększenie skuteczności terapeutycznej pojedynczej dawki, uniknięcie wielu szkodliwych interakcji lekowych, zminimalizowanie różnic międzyosobniczych dotyczących metabolizmu leków oraz zmniejszenie toksyczności spowodowanej obecnością nieaktywnych stereoizomerów (Agranat et al. 2002, Baumann et al. 2002).

W tabeli 1 wymieniono leki występujące w postaci racemicznej, których enancjomery wprowadzone zostały na rynek w latach 1994–2001.

Tabela 1. Przykłady leków występujących w postaci racemicznej, których enancjomery wprowadzono do farmakoterapii w latach 1994–2001

Nazwa leku	Enancjomer	Data wprowadzenia
Ibuprofen (NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny)	Dexibuprofen S(+) – ibuprofen	1994
Ofloksacyna (Chinolony przeciwbakteryjne)	Lewofloksacyna S(–) – ofloksacyna	1995
Ketoprofen (NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny)	Dexketoprofen S(+) – ketoprofen	1998
Albuterol (lek β_2 – adrenomimetyczny)	Lewalbuterol R(–) – Albuterol	1999
Bupiwakaina (Środek miejscowo znieczulający)	Lewobupiwakaina S(–) – bupiwakaina	2000
Omeprazol (Inhibitor Pompy Protonowej)	Esomeprazol S(–) – omeprazol	2000
Cetyryzyna (Lek przeciwhistaminy II gen.)	Lewocetyryzyna R(–) – cetyryzyna	2001
Metylfenidat (Środek psychostymulujący)	Dexmetylfenidat R(–) – metylfenidat	2001
Citalopram (Lek przeciwdepresyjny)	Escitalopram S(+) – citalopram	2001

Zmodyfikowane wg Agranat et al. 2002

3. Rola enancjomerów w psychofarmakologii

Liczne leki stosowane w psychofarmakologii mają strukturę chiralną. Przykładem takiego leku jest pochodna fenotiazyny, tiorydazyna. Obecność stereoizomerów leku decyduje o jego profilu farmakodynamicznym, przejawiającym się róż-

nym powinowactwem poszczególnych enancjomerów tiorydazyny do receptorów dopaminowych D_1 i D_2 : tiorydazyna (+) łączy się silniej z receptorem D_2 , podczas gdy forma (-) z receptorem D_1 . Tym prawdopodobnie można wytłumaczyć większą skuteczność tiorydazyny (+) w blokowaniu przekąźnictwa dopaminergicznego i nasilaniu katalepsji w modelach zwierzęcych (Leonard 2001). Tiorydazyna przekształcana jest do aktywnych metabolitów, mesorydazyny i sulforydazyny, które podobnie jak substancja macierzysta mają strukturę chiralną. Wymienione pochodne tiorydazyny są z powodzeniem stosowane w leczeniu schizofrenii m.in. w USA, Wielkiej Brytanii i Kanadzie. Należy pamiętać, że tiorydazyna i jej chiralne metabolity odpowiedzialne są za toksyczne działanie leku na serce (zaburzenia przewodnictwa i arytmie) (Baumann et al. 2002, Leonard 2001).

Kolejnym przykładem leku o budowie chiralnej działającego na ośrodkowy układ nerwowy jest metadon, lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów. Metadon został wprowadzony do psychofarmakologii jako mieszanina racemiczna, obecnie wiadomo jednak, iż skuteczność terapeutyczna racematu związana jest z obecnością formy R. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż forma R wykazuje 10-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów opioidowych μ oraz δ w porównaniu z formą S (Leonard 2001).

4. Znaczenie enancjomerów w farmakoterapii depresji

W farmakoterapii depresji stosuje się leki o różnorodnym mechanizmie działania, spośród których wiele jest związkami chiralnymi. Aktywność optyczną posiadają zarówno tradycyjne leki przeciwdepresyjne, np. trimipramina i mianseryna, jak i leki nowsze: mirtazapina, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna i milnacipran, a także reboksetyna (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, NRI), oraz wszystkie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (Baumann et al. 2002). Poszczególne stereoizomery różnią się między sobą stopniem powinowactwa do receptorów oraz hamowania izoenzymów układu cytochromu P-450. Na przykład enancjomer lewoskrętny trimipraminy słabiej blokuje wychwyt zwrotny amin, silniej natomiast wiąże się z receptorem serotoninowym 5-HT_{2A} i dopaminowym D_2 , w porównaniu z enancjomerem prawoskrętnym. Ponadto każdy z enancjomerów trimipraminy metabolizowany jest przez inny izoenzym cytochromu P-450 (forma lewoskrętna przez CYP2D6, forma prawoskrętna przez CYP2C19) (Baumann et al. 2002). Z kolei, enancjomer S-(+) mianseryny jest silniejszym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i wykazuje większe powinowactwo do receptora α_2 -adrenergicznego i receptorów serotoninowych, z wyjątkiem receptora 5-HT_3 , w porównaniu z enancjomerem R(-). Natomiast metabolizm wenlafaksyny jest zależny od stężenia leku w surowicy: przy niskim stężeniu wenlafaksyny enancjomer S jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P-450 w większym stopniu niż enancjomer R, przy wysokim stężeniu leku sytuacja ulega odwróceniu (Baumann et al. 2002).

4.1. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny znalazły zastosowanie w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych, w tym lęku napadowego, fobii (również postaci fobii społecznej opornych na leczenie farmakologiczne), zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i lęku uogólnionego, oraz zaburzeń odżywiania: anoreksji i bulimii (Nutt et al. 1999). Skuteczność terapeutyczna SSRI w tych schorzeniach związana jest z nasileniem przekaźnictwa serotonergicznego. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny hamują aktywność transportera serotoninowego, przez co zmniejszeniu ulega wychwyt zwrotny serotoniny i zwiększa się jej stężenie w synapsach serotoninowych (Nutt et al. 1999). Podwyższone, wewnątrzsynaptyczne stężenie serotoniny prowadzi do zmian adaptacyjnych w układzie serotonergicznym. Proces ten trwa około 2–3 tygodni, co tłumaczy opóźnienie wystąpienia efektu terapeutycznego SSRI. Szczególną rolę w działaniu terapeutycznym SSRI wydaje się odgrywać desensytyzacja somatodendrytycznych autoreceptorów $5HT_{1A}$ (receptory o działaniu hamującym, które odpowiadają za zmniejszenie syntezy serotoniny oraz osłabienie transmisji serotonergicznej) w jądrach szwu (Nutt et al. 1999). Prowadzi to wtórnie do wzmożenia przekaźnictwa serotonergicznego w wielu rejonach mózgu, m.in. korze czołowej i hipokampie (Mork et al. 2003). W czasie długotrwałego podawania SSRI, dochodzi prawdopodobnie również do zmian adaptacyjnych serotoninowych receptorów postsynaptycznych, jednakże charakter tych zmian nie został jeszcze do końca poznany (Nutt et al. 1999).

SSRI są niehomogenną grupą leków, a poszczególne związki: fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram, paroksetyna, sertralina różnią się między sobą stopniem hamowania transportera serotoninowego oraz powinowactwem do receptorów serotoninowych, muskarynowych i receptorów sigma w ośrodkowym układzie nerwowym (Stahl 1998). W tabelach 2 i 3 przedstawiono dane dotyczące selektywności poszczególnych SSRI względem transportera serotoninowego oraz pozostałych receptorów. Odmienności profilu farmakologicznego tych leków znalazły również odzwierciedlenie w klinice. Na przykład, fluoksetyna, która poza blokowaniem transportera serotoniny, wykazuje również powinowactwo do receptorów serotoninowych $5-HT_{2C}$, charakteryzuje się wyraźnym działaniem anorektycznym oraz silniejszym wpływem prołękowym w początkowej fazie terapii, w porównaniu z pozostałymi związkami z tej grupy. Sertralina, natomiast, z uwagi na tonizujący wpływ na układ współczulny przejawiający się m.in. osłabieniem aktywności neuronów noradrenergicznych, wskazana jest w leczeniu depresji u osób starszych i pacjentów z chorobami serca (Shores et al. 2001).

Wszystkie leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny mają strukturę chiralną; trzy spośród nich: fluoksetyna, citalopram, fluwoksamina są mieszaninami racemicznymi, trzy pozostałe: paroksetyna, sertralina i escitalopram – enancjomerami. W przypadku fluoksetyny enancjomery S i R substancji macierzystej, oraz enancjomer S metabolitu fluoksetyny, norfluoksetyny, jednakowo silnie blokują wychwyt zwrotny serotoniny (Baumann et al.

Tabela 2. Powinowactwo związków z grupy SSRI do transporterów serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA)

Lek	Powinowactwo do poszczególnych transporterów				
	K _i (nM)			Selektywność	
	Transporter 5-HT	Transporter NA	Transporter DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Escitalopram	1,1	7 841	27 410	7 100	25 000
Citalopram	1,6	6 190	16 540	3 900	10 000
R-citalopram	36,0	12 270	18 720	340	520
Fluoksetyna	1,1	599	3 764	540	3 400
Fluwoksamina	2,3	1 427	16 790	620	7 300
Paroksetyna	0,1	45	268	450	2 700
Sertralina	0,26	714	22	2 700	85

Zmodyfikowane wg Owen et al. 2001

W tabeli przedstawiono powinowactwo związków z grupy SSRI do transporterów serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) (powinowactwo przedstawiono jako K_i, wyrażona w nM – niższe wartości K_i odzwierciedlają większe powinowactwo do danego transportera). Selektywność obliczono na podstawie stosunku powinowactwa NA/5-HT i DA/5-HT; większe wartości ilorazu wskazują na wyższe powinowactwo do transportera serotoniny.

Tabela 3. Powinowactwo poszczególnych SSRI do innych receptorów i transporterów poza transporterem serotoniny istotne dla efektów psychotropowych tych leków

Lek	Receptor, transporter
Escitalopram	Selektywny SSRI
Citalopram	Selektywny SSRI
Fluoksetyna	<ul style="list-style-type: none"> ● Transporter NA ● Receptor 5-HT_{2C}
Fluwoksamina	<ul style="list-style-type: none"> ● Receptor sigma
Paroksetyna	<ul style="list-style-type: none"> ● Receptor muskarynowy
Sertralina	<ul style="list-style-type: none"> ● Transporter DA ● Transporter NA ● Receptor sigma

Zmodyfikowane wg Stahl 1998

2002). Z kolei forma prawoskrętna fluoksetyny (R fluoksetyna) jest jedynym lekiem z tej grupy wiążącym się z receptorem 5-HT_{2C} (Baumann et al. 2002). Ponadto, enancjomery fluoksetyny i norfluoksetyny różnią się między sobą okresem półtrwania, który może wahać się od 6 dni dla enancjomeru R norfluoksetyny do 17 dni dla formy S, po jednorazowym podaniu postaci racemicznej leku (Baumann et al. 2002). Dodatkowo, badania *in vitro* wykazały stereoselektywność hamowania przez fluoksetynę i jej metabolity aktywności izoenzymów cytochromu

P-450 (Baumann et al. 2002). Warto jednak zaznaczyć, że próby zastosowania pojedynczych enancjomerów w klinice nie zawsze kończą się sukcesem. Na przykład, badania II fazy oceniające działanie przeciwdepresyjne R-fluoksetyny wykazały arytmogenne działanie leku polegające na wydłużeniu odcinka QT, co doprowadziło do przerwania prób klinicznych (McConathy and Owens 2003).

4.2. Escitalopram – charakterystyka związku

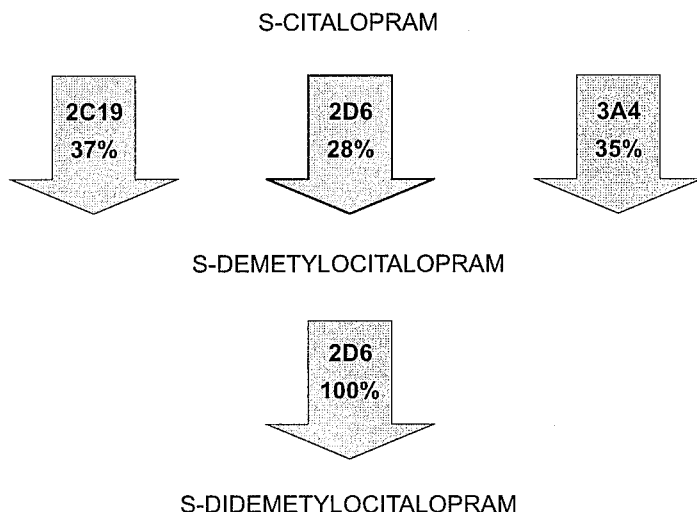
4.2.1. Profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny escitalopramu

Escitalopram, lek należący do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jest enancjomerem S-(+) citalopramu (Montgomery et al. 2001, Owen et al. 2001, Sanchez 2003). Badania przeprowadzone w ostatnich latach dowiodły istnienia różnic w profilu farmakologicznym enancjomerów citalopramu, co doprowadziło do zarejestrowania escitalopramu w wielu krajach ze wskazaniem do stosowania w terapii depresji oraz lęku napadowego.

Badania porównawcze escitalopramu wskazują na wysoką selektywność leku wobec transportera serotoninowego – jest to obecnie najbardziej wybiórczo działający lek spośród inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (tabela 2 i 3) (Vaswani et al. 2003). Escitalopram ma ponad trzydziestokrotnie wyższe powinowactwo do transportera serotoninowego w porównaniu z R-citalopramem, oraz stukrotnie wyższe powinowactwo do transportera serotoninowego w porównaniu z transporterem dla noradrenaliny (Brennum et al. 2002). Dodatkowo, wyniki doświadczeń *in vitro* wskazują na 10-krotnie słabsze wiązanie się escitalopramu z receptorem histaminowym H_1 w porównaniu z formą R (Owen et al. 2001), co może decydować o korzystnym profilu działań niepożądanych formy lewoskrętnej. Badane w przedklinicznym zwierzęcym modelu depresji (test Porsolta) escitalopram i citalopram w sposób dawkozależny zmniejszały iskrzenie neuronów serotonergicznym w jądrach szwu – escitalopram wykazywał dwukrotnie silniejsze działanie od citalopramu, podczas gdy R-citalopram nie wpływał na czynność neuronów w tej strukturze. Efekt ten wydaje się odpowiadać za działanie przeciwdepresyjne escitalopramu na poziomie molekularnym (Sanchez, Berqvist et al. 2003, Baumann et al. 2002).

Badania *in vitro* na liniach komórkowych COS-1 transfekowanych genem ludzkiego transportera serotoniny, w których porównywano wpływ wiązania escitalopramu i R-citalopramu z cząsteczkami transportera na stopień hamowania wychwytu zwrotnego 5-HT wykazały, że escitalopram silniej od R-citalopramu hamuje czynność transportera serotoninowego (Mork et al. 2003, Wiborg and Sanchez 2002). Wynika to prawdopodobnie z łączenia się escitalopramu z odrębnym miejscem allosterycznym obecnym na cząsteczce transportera (Wiborg and Sanchez 2002, Plenge et al. 1991). Działanie escitalopramu na transporter serotoninowy jest częściowo odwracane przez R-citalopram, a hamujący wpływ R-citalopramu na wiązanie escitalopramu jest zależny od dawki (Wiborg and Sanchez 2002).

Escitalopram szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym – jego biodostępność sięga 80% i nie zmienia się pod wpływem



Zmodyfikowane wg von Moltke et al. 2001

Rys. 2. Metabolizm escitalopramu przez izoenzymy cytochromu P450 (badania *in vitro*)

pokarmu (Waugh and Goa 2003). Średnie maksymalne stężenie leku w surowicy jest osiągane po upływie ok. 4 godzin (po zastosowaniu dawki 20 mg/24 h) (Waugh and Goa 2003, Farah, 2002). Stan stacjonarny leku osiągany jest po tygodniu stosowania pojedynczej dawki 20 mg dziennie (Burke 2002). Wiązanie escitalopramu i jego metabolitów z białkami sięga 56% (Farah 2002).

Escitalopram jest metabolizowany głównie w wątrobie poprzez demetylację, przy równoległym udziale izoenzymów CYP 2D6, 2C19 i 3A należących do układu cytochromu P-450, do S-demetylocitalopramu (S-DCT), a następnie przez izoenzym 2D6 do S-didemetylocitalopramu (S-DDCT) (rysunek 2). Głównym metabolitem leku jest S-DCT. Osiąga on stężenie w surowicy krwi równe 1/3 stężenia związku macierzystego, podczas gdy stężenie S-DDCT wynosi zaledwie 5% stężenia escitalopramu (Waugh and Goa 2003, von Moltke et al. 2001). Badania *in vitro* sugerują, że metabolity escitalopramu są słabymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trudno przechodzą przez barierę krew–mózg, a zatem nie przyczyniają się do skuteczności klinicznej leku. Innym, farmakologicznie nieaktywnym metabolitem escitalopramu, jest pochodna kwasu propionowego, prawdopodobnie utworzona w wyniku działania enzymów z grupy monoaminooksydaz (Rochat et al. 1998).

Escitalopram jest eliminowany w postaci metabolitów przez wątrobę i nerki, część metabolitów wydalana jest po sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Wydalanie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji. Biologiczny okres półtrwania leku wynosi około 27–32 godzin (Farah 2002). Farmakokinetyka escitalopramu zmienia się z wiekiem – mimo, iż maksymalne stężenie escitalopramu w osoczu u ludzi starszych pozostaje bez zmian, lek jest eliminowany wolniej, co powoduje

wydłużenie jego okresu półtrwania o ok. 50% (Farah 2002). Dlatego też u osób powyżej 65 r.ż., a także u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i wątroby zalecane jest zmniejszenie dawki escitalopramu. Modyfikacja dawki nie jest konieczna w przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (Waugh and Goa 2003, Farah 2002).

Escitalopram i jego demetylo-metabolit są słabymi inhibitorami izoenzymów CYP 2C19, 2D6, 3A4 cytochromu P-450 (badania *in vitro*) (Waugh and Goa 2003; von Moltke 2001). W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* wykazano brak istotnych interakcji leku z kłozapiną, teofiliną (leki metabolizowane z udziałem CYP1A2), warfaryną (metabolizowana przez CYP2C9), imipraminą i mefenytainą (CYP2C19), amitryptyliną (CYP2D6), karbamazepiną i triazolamem (CYP3A4). Nie ma również dowodów na występowanie interakcji między escitalopramem i ritonavirem, mimo że ritonavir jest silnym inhibitorem CYP3A4 (Farah 2002). Redukcja dawki escitalopramu może być natomiast konieczna w obecności omeprazolu (inhibitor CYP2C19) lub cymetydyny (umiarkowanie silny inhibitor większości izoenzymów układu cytochromu P-450). Dodatkowo, modyfikacja dawki leku jest wskazana w przypadku łącznego podawania leków metabolizowanych przez CYP2D6, takich jak flekainid, propafenon, czy metoprolol. Jednoczesne podawanie escitalopramu z metoprololem prowadziło do wzrostu stężenia beta-blokera w osoczu (Waugh and Goa 2003, Farah 2002). Dostosowania dawki wymaga również łączne podawanie escitalopramu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, takich jak: dezipramina, klomipramina i nortryptylina, oraz leków przeciwpsychotycznych, takich jak: risperidon, tiorydazyna i haloperidol.

Escitalopramu nie powinno podawać się łącznie z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), gdyż może to spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego. Po zakończeniu terapii MAO należy zachować 2-tygodniowy okres przerwy przed podaniem escitalopramu (Farah 2002). Podobnie, łączenie escitalopramu z innymi lekami wpływającymi na układ serotoninergiczny, takimi jak tryptofan, może prowadzić do wystąpienia tego groźnego dla życia powikłania.

4.2.2. Wyniki badań przedklinicznych

Badania przedkliniczne wskazują na korzystne działanie escitalopramu zarówno na poziomie biochemicznym (nasilenie aktywności serotoninergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym), jak i behawioralnym – w przedklinicznych zwierzęcych modelach depresji i lęku.

Zmiany na poziomie molekularnym oceniano przy pomocy techniki mikrodiализu u swobodnie poruszających się zwierząt. Porównywano wpływ escitalopramu, citalopramu oraz R-citalopramu na poziomy serotoniny w dializatach (odzwierciedlają one poziomy serotoniny w szczelinie synaptycznej). Badacze wykazali, że escitalopram spowodował większy wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny w korze czołowej w porównaniu z citalopramem. R-citalopram, z kolei, nie wpływał na poziomy serotoniny w tej strukturze (Mork et al. 2003).

Działanie przeciwdepresyjne escitalopramu oceniano przy pomocy testu preferencji glukozy u szczurów poddanych przewlekłemu stresowi. Jest to model reak-

cji depresyjnych wywołanych powtarzającymi się słabymi bodźcami stresowymi (ograniczanie dostępu do pokarmu i wody, zmiana ustawienia klatki, zmiana oświetlenia) powodującymi wystąpienie anhedonii, która wyraża się zmniejszeniem spożycia roztworu glukozy. Już po tygodniowym stosowaniu escitalopramu spożycie glukozy u badanych zwierząt zwiększyło się w znaczący sposób; podobny efekt obserwowany był dopiero po 2 tygodniach stosowania mieszaniny racemicznej. Przeciwdepresyjny efekt utrzymywał się przez cały okres obserwacji (5 tygodni) (Montgomery et al. 2001). Przeciwdepresyjny potencjał escitalopramu badano również w teście „rezygnacji” Porsolta. Jest to test oparty na obserwacji zwierzęcia zmuszonego do pływania. Po pewnym czasie (minuty) zwierzę nieruchomieje, zaprzestając walki o wydostanie się z wody (Kostowski 1996). Escitalopram, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, przedłużał czas trwania aktywnych prób wydostania się z pojemnika z wodą, co przyjmuje się za miarę potencjału przeciwdepresyjnego, przy ocenie leku (Sanchez Bergqvist et al. 2003).

Z kolei, badania nad przeciwlękowym działaniem escitalopramu w teście warunkowania kontekstowego lęku (Sanchez et al. 2003, Sanchez 2003) wykazały, iż efekt anksjolityczny escitalopramu podawanego dootrzewnowo w dawce 3,9 mg/kg mc był wyraźniejszy niż ten sam efekt po citalopramie stosowanym w dawce 8,0 mg/kg (co stanowi równoważność 4,0 mg/kg mc escitalopramu i 4,0 mg/kg mc R-citalopramu) (Sanchez et al. 2003).

Coraz liczniejsze doniesienia, oparte na wynikach badań przedklinicznych opublikowanych w ostatnim czasie, mówią o osłabianiu lub znoszeniu pożądanych efektów działania escitalopramu przez R-citalopram, zarówno na poziomie molekularnym (zmniejszenie stężenia serotoniny w korze przedczołowej) (Mork et al. 2003), jak i behawioralnym (test uwarunkowanego lęku i ultrawokalizacji awersyjnej) (Sanchez et al. 2003, Sanchez 2003). Wiadomo, iż opisane efekty nie wynikają z interakcji farmakokinetycznych między stereoizomerami (Mork et al. 2003). Dane te sugerują, że R-citalopram osłabia działanie escitalopramu na skutek bezpośredniego zmniejszania wiązania escitalopramu z transporterem serotoniny (Wiborg and Sanchez 2003) i tym samym wskazują na celowość stosowania w farmakoterapii zaburzeń afektywnych i nerwicowych formy aktywnej leku, escitalopramu.

4.2.3. Escitalopram w badaniach klinicznych

Przeprowadzone dotychczas obserwacje i badania kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo escitalopramu, stosowanego w dawkach 10 mg/kg mc oraz 20 mg/kg mc, u pacjentów z depresją. Escitalopram (10, 20 mg/kg) oceniany w randomizowanych, wielośrodkowych i kontrolowanych badaniach z udziałem kilkuset pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką depresją, okazał się skuteczniejszy od placebo, oraz porównywalnie lub bardziej skuteczny od citalopramu, w uzyskiwaniu poprawy klinicznej (stan pacjenta oceniano przy użyciu skali MADRS, CGI, CGI-S, HAM-A) (Burke et al. 2002, Gorman et al. 2002, Wade et al. 2002). Dodatkowo, dane wynikające z profilu farmakologicznego leku sugerują istnienie przewagi escitalopramu nad citalopramem, wynikającej z większej siły hamowania transportera serotoniny. Należy jednak podkreślić, że potwierdzenie tej

hipotezy wymaga przeprowadzenia większej liczby badań klinicznych (McConathy and Owens 2003, Montgomery et al. 2001). Dużą zaletą stosowania escitalopramu, jest możliwość zmniejszenia dawki w porównaniu z mieszaniną racemiczną (citalopram), co z pewnością powinno korzystnie wpłynąć na profil bezpieczeństwa leku, i może wiązać się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nasilonych działań niepożądanych leku.

5. Podsumowanie

Wiele obecnie stosowanych leków ma strukturę chiralną. Wiadomo, iż poszczególne stereoizomery mogą różnić się między sobą właściwościami farmakokinetycznymi, farmakodynamicznymi, skutecznością i profilem działań niepożądanych, co stanowi poważne utrudnienie w prowadzeniu racjonalnej farmakoterapii. Dlatego też coraz więcej wprowadzanych do lecznictwa preparatów stanowią biologicznie czynne enancjomery stosowanych uprzednio mieszanin racemicznych. Często stosowanie pojedynczych enancjomerów umożliwia zmniejszenie dawki leku, zwiększenie skuteczności terapeutycznej, uniknięcie wielu szkodliwych interakcji lekowych, zminimalizowanie różnic międzypersonalnych dotyczących metabolizmu leków oraz zmniejszenie toksyczności spowodowanej obecnością nieaktywnych (toksycznych) stereoizomerów. Przykładem ilustrującym zjawisko poszukiwania aktywnych stereoizomerów (ang. *chiral switch*) może być escitalopram, aktywna odmiana lewoskrętna citalopramu (SSRI). Escitalopram, obecnie najbardziej selektywny lek z grupy SSRI, jest stosowany w farmakoterapii zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych w USA i krajach Unii Europejskiej od 2001 roku. Dodatkowo, wyniki badań przedklinicznych (zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*) wskazują na silniejsze działanie farmakologiczne tego enancjomeru w porównaniu z mieszaniną racemiczną (citalopramem). Wynika to z faktu, że R-citalopram, poprzez interakcję z miejscem allosterycznym transportera serotoninowego, osłabia korzystny efekt escitalopramu zarówno na poziomie molekularnym, jak i behawioralnym.

Piśmiennictwo

1. Agranat I., Caner H., Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nature* 2002, 1: 753–768.
2. Baumann P., Zullino D.F., Eap C.E. Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002, 12: 433–444.
3. Brennum L., Larsen A., Andersen P., Halldin C. Escitalopram the most selective SSRI: in vitro data and in vivo binding studies using the new selective SERT ligand 3H-MADAM. *Eur. Neuropharmacol.* 2002, 12: S209.
4. Burke W.J., Gergel I., Bose A. Fixed-dose trial of single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatient. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63: 1–6.
5. Burke W.J. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11: 1477–1486.
6. Farah A. Therapeutic advantages of escitalopram in depression and anxiety disorders. *Primary Psychiatry.* 2002, 9: 30–35.

7. Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo controlled trials. *CNS Spectrum* 2002, 7: S40–44.
8. Kostowski W. Metody i zasady przedklinicznych badań leków psychotropowych. W: Kostowski W., Pużyński S. Red. *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*. Warszawa, PZWL, 1996.
9. Leonard B.E. An introduction to enantiomers in psychopharmacology. *Hum. Psychopharmacol.* 2001, 16: S79–84.
10. McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in drug action. *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2003, 5: 70–73.
11. Montgomery S.A., Loft H., Sanchez C., Reines E.H., Papp M. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol. Toxicol.* 2001, 88: 282–286.
12. Mork A., Kreilgard M., Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacol.* 2003, 45: 167–173.
13. Nutt D.J., Forshall S., Bell C., Rich A., Sandford J., Nash J., Argyropoulos S. Mechanism of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9: S81–S86.
14. Owen M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second generation SSRIs: human monoamine binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 345–350.
15. Plenge P., Mellerup E.T., Laursen H. Affinity modulation of [³H]imipramine, [³H]paroxetine and citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 206: 243–250.
16. Rochat B., Kosel M., Boss G., Testa B. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem. Pharmacol.* 1998, 56: 15–23.
17. Sanchez C., Berqvist P.B., Brennum L.T., Gupta S., Hogg S., Larsen A., Wiborg O. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167: 353–362.
18. Sanchez C., Gruca P., Bien E., Papp M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003, 75: 903–907.
19. Sanchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effect of citalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 464: 155–158.
20. Shores M.M., Pascualy M., Lewis N.L., Flatness D., Veith R.C. Short term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinol.* 2001, 26: 433–439.
21. Stahl S.M. Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry.* 1998, 59: 343–344.
22. Vaswani M., Linda F.K., Ramesh S. Role of selective reuptake inhibitors in psychiatric disorder: a comprehensive review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003, 27: 85–102.
23. von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Giancarlo G.M. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metabol. Dis.* 2001, 29: 1102–1109.
24. Wade A.Q., Lemming M., Hedegaard K.B. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical. Psychopharmacol.* 2002, 17: 95–102.
25. Wainer I.W., Granvil C.P. Stereoselective separations of chiral anticancer drugs and their application to pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit.* 1993, 15: 570575.
26. Waugh J., Goa K.L. Escitalopram, A review of its the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2003, 17: 343–362.
27. Wiborg O., Sanchez C. Escitalopram: a comparative in vitro study of 5-HT uptake inhibition and binding in a COS-1 cell line expressing human 5-HT transporter. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002, 12: S229.